

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-359578

(43)Date of publication of application : 24.12.2004

(51)Int.Cl.

C07D487/10  
C07C 22/04  
C07C 33/26  
C07C 63/331  
// C07D321/00  
C07M 7:00

(21)Application number : 2003-158109

(71)Applicant : NIPPON SODA CO LTD

(22)Date of filing : 03.06.2003

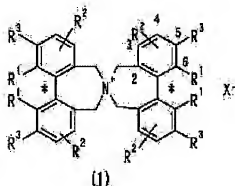
(72)Inventor : MARUOKA KEIJI

## (54) OPTICALLY ACTIVE QUATERNARY AMMONIUM SALT COMPOUND AND ITS SYNTHETIC INTERMEDIATE

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a new optically active spiro quaternary ammonium salt which can be industrially prepared at a low cost and is constituted of an axially asymmetric optically active compound of a biphenyl type having the same substituents, and has an excellent effect as a phase-transfer catalyst when used in the synthesis of various optically active natural or non-natural amino acids derivatives, and an intermediate useful in its preparation.

**SOLUTION:** The optically active quaternary ammonium salt is represented by formula (1). The intermediate for its preparation is a biphenyl compound.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

15.12.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection, or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-359578

(P2004-359578A)

(43) 公開日 平成16年12月24日 (2004.12.24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup> C O 7 D 487/10 C O 7 C 22/04 C O 7 C 33/26 C O 7 C 63/331 // C O 7 D 321/00	F I C O 7 D 487/10 C O 7 C 22/04 C O 7 C 33/26 C O 7 C 63/331 C O 7 D 321/00	テーマコード (参考) 4 C O 2 2 4 C O 5 0 4 H O O 6
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 19 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2003-158109 (P2003-158109) (22) 出願日 平成15年6月3日 (2003.6.3)	(71) 出願人 000004307 日本曹達株式会社 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 (74) 代理人 100113860 弁理士 松橋 泰典 (72) 発明者 丸岡 啓二 滋賀県大津市一里山3丁目20-39 Fターム (参考) 4C022 MA02 4C050 AA04 BB09 CC09 EE01 FF05 HH01 4H006 AA01 AB84 BJ50 BS30 EA22 FC52 FE11 FG29	

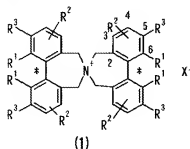
(54) 【発明の名称】 光学活性4級アンモニウム塩化合物およびその合成中間体

## (57) 【要約】

【課題】工業的に安価に製造することのできる、同一の置換基を有するビフェニル型の軸不斉光学活性化合物によって構成される新規な光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩であって、相間移動触媒として、天然または非天然であることを問わず各種光学活性アミノ酸誘導体の合成において使用される場合に優れた効果を有する化合物およびその製造に有用な中間体を提供すること。

【解決手段】下記一般式(1)で示される光学活性4級アンモニウム塩化合物およびビフェニル型のその製造中間体。

【化1】



10

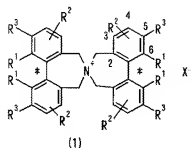
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



10

〔式中、

$R^2$  はハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していても良い  $C1 \sim C8$  の直鎖、分枝あるいは環状のアルキル基、置換基を有していても良い  $C2 \sim 8$  の直鎖あるいは分枝のアルケニル基、置換基を有していても良い  $C2 \sim 8$  の直鎖あるいは分枝のアルキニル基、置換基を有していても良い  $C6 \sim C14$  のアリール基、置換基を有していても良い  $C3 \sim 8$  のヘテロアリール基、置換基を有していても良い  $C1 \sim C8$  の直鎖、分枝あるいは環状のアルコキシ基、または置換基を有していても良い  $C7 \sim C16$  のアラルキル基を示し、

$R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していても良い  $C1 \sim C8$  の直鎖、分枝あるいは環状のアルキル基、置換基を有していても良い  $C2 \sim 8$  の直鎖あるいは分枝のアルケニル基、置換基を有していても良い  $C2 \sim 8$  の直鎖あるいは分枝のアルキニル基、置換基を有していても良い  $C6 \sim C14$  のアリール基、置換基を有していても良い  $C1 \sim C8$  の直鎖、分枝あるいは環状のアルコキシ基、または置換基を有していても良い  $C7 \sim C16$  のアラルキル基を示し、

また  $R^1$  と  $R^3$  は 1 ～ 2 個の酸素原子を含んで、あるいは含まないで、結合して環を形成しても良く、

$R^2$  はハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していても良い  $C1 \sim C8$  の直鎖、分枝あるいは環状のアルキル基、置換基を有していても良い  $C2 \sim 8$  の直鎖あるいは分枝のアルケニル基、置換基を有していても良い  $C2 \sim 8$  の直鎖あるいは分枝のアルキニル基、置換基を有していても良い  $C6 \sim C14$  のアリール基、置換基を有していても良い  $C1 \sim C8$  の直鎖、分枝あるいは環状のアルコキシ基、置換基を有していても良い  $C7 \sim C16$  のアラルキル基、または置換基を有していても良いシリル基を示し、

$R^2$  の置換位置は 3 位または 4 位であり、

\* は軸不斉を有していることを示し、X はアニオン又はアニオン性の基を示す。]

で表される光学活性 4 級アンモニウム塩化合物。

40

【請求項 2】

一般式 (1) の  $R^2$  の置換位置が 4 位である請求項 1 記載の化合物。

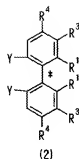
【請求項 3】

一般式 (1) の  $R^3$  が水素原子である請求項 1 ～ 2 記載の化合物。

【請求項 4】

一般式 (2)

## 【化2】



10

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>は請求項1記載の置換基と同じ意味を示し、R<sup>4</sup>は置換されていても良いC7～16のアラルキル基を示し、Yは置換されていても良いメチル基またはカルボキシル基を示し、\*は軸不斉を有するまたは有さない事を示す。]  
で表されるビフェニル化合物。

【請求項5】

R<sup>4</sup>が置換されていても良いベンジル基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】

Yのメチル基の置換基が水酸基またはハロゲン原子である請求項4～5記載の化合物。

【請求項7】

一般式(2)の化合物で軸不斉を有する請求項4～6記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

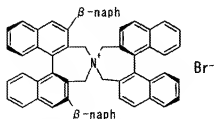
本発明は、キラル相間移動触媒として有用な光学活性4級アンモニウム塩化合物に関し、より詳細には、新規な光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩と該化合物を製造するための中間体に関する。

【0002】

【従来技術】

光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩に関する化合物については、本願発明者らにより多くの化合物が明らかにされている。例えば、特許文献1に記載された下記式

【化3】



40

に示す化合物は、天然または非天然であることを問わず、光学活性α-アミノ酸を合成するための相間移動触媒として、この化合物が極めて有効に機能することが開示されている。

【0003】

しかし、前記の文献に記載された光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩は相異なる置換基を有する2種類の光学活性ビナフル誘導体によって構成されるため、高価となり工業的に用いるには問題があった。そのため、光学活性α-アミノ酸を合成するための相間移動触媒として、有効かつ入手容易で安価な実用的な光学活性スピロ型4級アンモニウム

50

塩の開発が望まれていた。

【0004】

【特許文献1】

特開2001-48866号公報

【特許文献2】

特開2002-326992号公報

【特許文献3】

特開2003-81976号公報

【非特許文献1】

J. Am. Chem. Soc., 121巻、27号、6519ページ、1999年。

10

【非特許文献2】

J. Am. Chem. Soc., 122巻、21号、5228ページ、2000年。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、同一の置換基を有するビフェニル型の軸不斉光学活性化合物によって構成される光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩であって、相間移動触媒として、天然または非天然であることを問わず光学活性アミノ酸合成に優れた効果を有する化合物を提供することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】

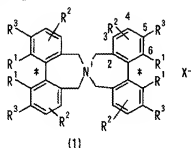
20

本発明者らは前記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、種々の軸不斉化合物を検討し、光学活性ビフェニル誘導体から構成される光学活性なスピロ型4級アンモニウム塩が、光学活性アミノ酸合成に優れた効果を有することを見出し、ついに本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、一般式(1)

【化4】



30

〔式中、

R<sup>1</sup> はハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していても良いC1～C8の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基、置換基を有していても良いC2～8の直鎖あるいは分岐のアルケニル基、置換基を有していても良いC2～8の直鎖あるいは分岐のアルキニル基、置換基を有していても良いC6～C14のアリール基、置換基を有していても良いC3～8のヘテロアリール基、置換基を有していても良いC1～C8の直鎖、分岐あるいは環状のアルコキシ基、または置換基を有していても良いC7～C16のアラルキル基を示し、  
R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していても良いC1～C8の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基、置換基を有していても良いC2～8の直鎖あるいは分岐のアルケニル基、置換基を有していても良いC2～8の直鎖あるいは分岐のアルキニル基、置換基を有していても良いC6～C14のアリール基、置換基を有していても良いC1～C8の直鎖、分岐あるいは環状のアルコキシ基、または置換基を有していても良いC7～C16のアラルキル基を示し、

40

50

また $R^1$ と $R^3$ は1～2個の酸素原子を含んで、あるいは含まないで、結合して環を形成しても良く、

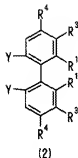
$R^2$ はハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していても良い $C1\sim C8$ の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基、置換基を有していても良い $C2\sim 8$ の直鎖あるいは分岐のアルケニル基、置換基を有していても良い $C2\sim 8$ の直鎖あるいは分岐のアルキニル基、置換基を有していても良い $C6\sim C14$ のアリール基、置換基を有していても良い $C1\sim C8$ の直鎖、分岐あるいは環状のアルコキシ基、置換基を有していても良い $C7\sim C16$ のアラルキル基、または置換基を有していても良いシリル基を示し、

$R^2$ の置換位置は3位または4位であり、

\*は軸不斉を有していることを示し、Xはアニオン又はアニオン性の基を示す。]

で表される光学活性4級アンモニウム塩化合物と、式(1)に示された化合物を製造するために有用な一般式(2)

【化5】



【式中、 $R^1$ および $R^3$ は、式(1)の置換基と同様の基を示し、 $R^4$ は置換されていても良い $C7\sim 16$ のアラルキル基を示し、 $Y$ は置換されていても良いメチル基またはカルボキシル基を示す。]で表されるビフェニル化合物を提供する。

【0008】

【発明の実施の形態】

一般式(1)は光学活性な軸不斉ビフェニル基によって構成されるために、該化合物には軸不斉ビフェニル基の光学活性を示す記号に従って、2種類の光学異性体S、S-体、R、R-体が存在し、これらのいずれもが本発明に含まれる。

【0009】

一般式(1)において、 $R^1$ はハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していても良い $C1\sim C8$ の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基、置換基を有していても良い $C2\sim 8$ の直鎖あるいは分岐のアルケニル基、置換基を有していても良い $C2\sim 8$ の直鎖あるいは分岐のアルキニル基、置換基を有していてもよい $C6\sim C14$ のアリール基、置換基を有していてもよい $C3\sim 8$ のヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C1\sim C8$ の直鎖、分岐あるいは環状のアルコキシ基、または置換基を有していてもよい $C7\sim C16$ のアラルキル基を表す。

【0010】

ハロゲン原子の例としては、フッ素、塩素、臭素原子等；

$C1\sim C8$ の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等；

$C2\sim 8$ の直鎖あるいは分岐状のアルケニル基の例としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、

1-メチル-2-ブテンニル基、1-メチル-3-ブテンニル基、1, 1-ジメチル-2-ブ  
ロペンニル基、3-メチル-2-ブテンニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-  
ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテンニル基、  
3-メチル-1-ペンテンニル基、4-メチル-1-ペンテンニル基、2-メチル-2-ペン  
テンニル基、3-メチル-2-ペンテンニル基、2-エチル-1-ブテンニル基、3, 3-ジメ  
チル-1-ブテンニル基、1-ヘブテンニル基、2-ヘブテンニル基、3-ヘブテンニル基、1-  
オクテンニル基、2-オクテンニル基、3-オクテンニル基、4-オクテンニル基等；C2～8の  
直鎖あるいは分岐状のアルキル基の例としては、エチル基、1-プロピル基、2-プ  
ロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、3-ブチル基、1-ペンチル基、  
2-ペンチル基、3-ペンチル基、4-ペンチル基、4-メチル-1-ペンテンニル 10  
基、1-ヘキシニル基、1-オクチル基等；

C6～C14のアリール基の例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基  
、1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-  
フェナントリル基、3-フェナントリル基、4-フェナントリル基、9-フェナントリ  
ル基、10-フェナントリル基等；

C3～8のヘテロアリール基の例としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリ  
ジル基、2-キノニル基、3-キノニル基、4-キノニル基、5-キノニル基、6-キノ  
ニル基、7-キノニル基、8-キノニル基、2-インドリル基、3-インドリル基、4-イ  
ンドリル基、5-インドリル基、6-インドリル基、7-インドリル基、2-フリル基  
、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ビロリル基、3-ビロリル 20  
基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、5-イミダゾリル基、2-オキサゾリル  
、4-オキサゾリル基、5-オキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-  
チアゾリル基等；

C1～8の直鎖、分岐あるいは環状のアルコキシ基の例としては、メチルオキシ基、エチ  
ルオキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、イソブチルオ  
キシ基、s-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオ  
キシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、シクロプロピルオキ  
シ基、シクロブチルオキシ基、2-メチルシクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチ  
ルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ等；

C7～16のアラルキル基の例としてはベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニ 30  
ルエチル基、1-メチル1-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメ  
チル基等；

を挙げることができる。

【0011】

これらの基の置換基としては、フッ素、塩素、臭素原子等のハロゲン原子；

メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチ  
ル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘ  
プチル基、オクチル基、イソオクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、2-メチ  
ルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等  
のC1～8の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基； 40

フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アントリル基、2-アントリル基、  
9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-フェナントリル基等のC6～14のアリ  
ール基；

メチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオ  
キシ基、イソブチルオキシ基、s-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、ペンチルオキ  
シ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ  
基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、2-メチルシクロプロピルオキシ基  
、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ等の  
C1～8の直鎖、分岐あるいは環状のアルコキシ基；

ベンジル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等の 50



炭素数 7 ～ 16 のアラルキル基を挙げることが<sup>5</sup>できる。

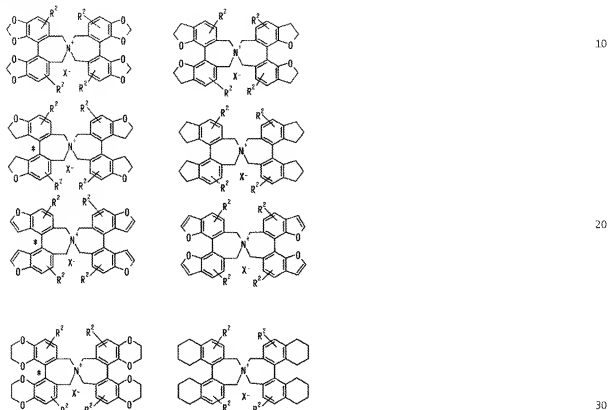
【0012】

一般式 (1) において  $R^3$  には上記  $R^1$  と同様の置換基の他に、水素原子が挙げられる。

【0013】

また  $R^1$  と  $R^3$  は 1 ～ 2 個の酸素原子を含むまたは含まないで結合して 5 または 6 員環を形成しても良く、その具体例として下記式の構造を示すことが<sup>5</sup>できる。

【化 6】



【0014】

一般式 (1) において  $R^2$  は  $R^1$  と同様の置換基の他に、適宜、置換されていても良いシリル基が存在し、シリル基の置換基の例として

メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 $t$ -ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の C 1 ～ 8 の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基；

フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-フェナントリル基等の C 6 ～ 14 のアリール基；

ベンジル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等の炭素数 7 ～ 16 のアラルキル基を挙げることが<sup>5</sup>できる。

【0015】

さらに、置換されて良いシリル基の具体例としてメチルシリル基、 $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジフェニルシリル基、トリ-ベンジルシリル基等を挙げることが<sup>5</sup>できる。

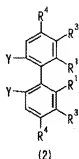
【0016】

式(1)中のXはアニオン原子、アニオン性の原子を示す。その具体例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲンのアニオン原子；ヒドロキシ基、アルコキシ基、アセトキシ基、 $\text{HCO}_2$ 基、 $\text{HSO}_4$ 基、 $\text{ClO}_4$ 基、 $\text{HF}_2^-$ 基、 $\text{BF}_4^-$ 基等のアニオン性の基等が挙げられる。

【0017】

また、本発明は、式(1)で表された化合物の製造に必要な中間体(2)

【化7】



10

〔R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、については前記と同じ意味を示し、R<sup>4</sup>については置換されて良いC7～16のアラルキル基を示す〕

20

に関するものである。

【0018】

ここでC7～16のアラルキル基の例としては、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

アラルキル基の置換基としては、

フッ素、塩素、臭素原子等のハロゲン原子；

メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等のC1～8の直鎖、分岐あるいは環状のアラルキル基；

30

フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-アントリル基、2-アントリル基、9-アントリル基、1-フェナントリル基、2-フェナントリル基等のC6～14のアラルキル基；

メチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、s-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、2-メチルシクロプロピルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等のC1～8の直鎖、分岐あるいは環状のアラルキル基が挙げられる。

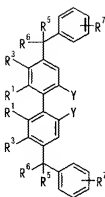
40

【0019】

その中でも好ましくは、一般式(2)のR<sup>4</sup>が置換されていても良いベンジル基である場合が中間体として有用である。その例として以下の構造の化合物を挙げることができる。

【0020】

【化8】



10

## 【0021】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は前記と同じ意味を示し、 $R^5$ 、 $R^6$  はそれぞれ独立して置換されていても良いC1～8の直鎖あるいは分岐のアルキル基、置換されていても良いC6～14のアリール基、または置換されていても良いC7～16のアラルキル基；

$R^7$  はハロゲン原子、C1～8の直鎖、分岐あるいは環状のアルキル基、C6～10の置換基を有していても良いアリール基、または置換基を有していても良いC7～11のアラルキル基を示す]

20

## 【0022】

Yについてはカルボキシル基または置換されていてもよいメチル基を示す。

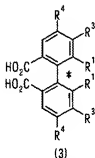
メチル基の置換基としては、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子または水酸基が挙げられる。

## 【0023】

本発明の化合物は以下のようにして製造することが可能である。

式(2)で表される光学活性な中間体で、Yがカルボキシル基である式(3)

## 【化9】



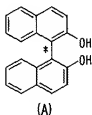
30

[式中、\*は軸不斉を有することを意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は式(2)記載の基と同じ意味を示す]

40

で表される化合物は、中間体(3)のラセミ体と光学活性な化合物A

## 【化10】

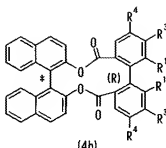
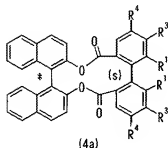


50

[式中、\*は軸不斉を有することを意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は式(2)記載の基と同じ意味を示す]

とのエステル体(4)

【化11】



10

[式中、\*は軸不斉を有することを意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は式(2)記載の基と同じ意味を示す]

を製造した後、物性の違いにより式(4a)と式(4b)のジアステレオマーを分割、これを加水分解することにより製造することができる。

中間体(3)のラセミ体と光学活性な化合物Aとのエステル化は公知の方法、例えば日本化学会編第4版実験化学講座22, 43~83頁(丸善)記載の方法を参考に行うことができる。

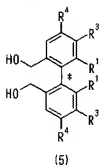
【0024】

この一般式(4)のジアステレオマーは、物性の違いにより、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離することができる。分離したジアステレオマーは、公知な方法、例えば日本化学会編第4版実験化学講座22, 6~11頁(丸善)の方法により加水分解をすることによって、光学活性な一般式(3)の化合物を得ることができる。この加水分解において、化合物Aを回収し再利用する事が可能であり、工業的に安価に式(3)の光学活性体を製造する事ができる。

【0025】

一般式(1)で表される化合物は、光学活性な中間体(3)を還元した後、ハロゲン化し、アンモニアで処理する事によって得ることができる。具体的には、光学活性な中間体(3)のカルボキシル基を還元できる試剤により水酸基に還元し、式(5)

【化12】



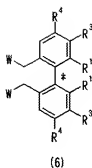
40

[式中、\*は軸不斉を有することを意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は式(2)記載の基と同じ意味を示す]

で表される化合物を得て、水酸基を塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子に変換し式(6)

【化13】

50



10

〔式中、\*は軸不斉を有することを意味し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は式(2)記載の基と同じ意味を示す、\*は軸不斉を有することを示し、Wはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物を製造することができる。

【0026】

カルボキシル基を還元できる試薬としては、例えば日本化学会編第4版実験化学講座20、10～141頁(丸善)に記載された試薬を使用でき、代表的な例としてLiAlH<sub>4</sub>を挙げることができる。

水酸基のハロゲン原子への変換は日本化学会編第4版実験化学講座19、438～445頁(丸善)記載の方法によって行うことができる。

20

【0027】

式(1)の化合物は、適当な溶媒に溶解した式(6)の化合物とアンモニアを反応させる反応により製造することができる。

この反応で使われる溶媒は、式(6)の化合物を溶解することができ、式(6)の化合物と反応しなければ特に制限はないが、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、アセトニトリル等を例示することができる。アンモニアとの反応はアンモニアを直接式(6)の溶液中に吹き込んで反応させるほか、アンモニアの溶液を式(6)の溶液に適することによって行うことができる。

【0028】

このようにして製造される式(1)で示される化合物は、 $\alpha$ -アミノ酸誘導体の不斉アルキル化反応において使用された場合、高い光学純度を有する反応生成物を与えることができる。

30

【0029】

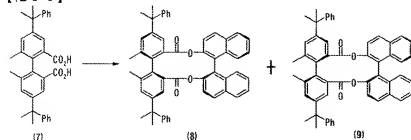
【実施例】

次に、実施例、参考例により本発明をさらに詳細に説明する。なお本発明はこれに限定されるものではない。

【0030】

実施例1 式(8)または(9)で示される化合物の製造

【化14】



40

トルエン10mlを溶媒として塩化チオニル0.5mlと4,4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-6,6'-dimethylbiphenyl-2,2

50

—dicarboxylic Acid (7) 120mgを還流下2時間反応させた。減圧下にてトルエンおよび過剰量の塩化チオニルを除去した後、塩化メチレン5ml、トリエチルアミン1mlを加え、0℃にて、(R)-BINOL 80mgを添加した。反応溶液を室温まで昇温したのち、20時間攪拌を行った。反応終了後、反応混合物に1N塩酸5mlを加えエーテルにて抽出を行った。乾燥・濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）により精製を行い対応するエステル体をそれぞれ単離した（収率30％）。

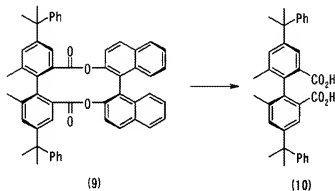
式(8):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.89–7.95 (26H, m, ArH), 1.54 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>), 1.43 (6H, ArCCH<sub>3</sub>), 1.39 (6H, ArCCH<sub>3</sub>).

式(9):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04–7.93 (26H, m, ArH), 1.92 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>), 1.58 (12H, ArCCH<sub>3</sub>)

【0 0 3 1】

実施例2 (R)-4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-6, 6'-dimethylbiphenyl-2, 2'-dicarboxylic Acid (10) の製造

【化 1 5】



20

30

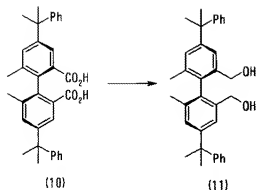
式(9)で表される化合物200mgをエタノール10mlに溶解し、1N水酸化カリウム水溶液2mlを用いて加水分解を行った。反応終了後、1N塩酸にて液性を酸性にした。次に分離した油層を飽和炭酸カリウム水溶液で再びアルカリ性に戻し、(R)-BINOL(油層)と目的のカルボン酸(水層)を分割した。水層は再び1N塩酸によって酸性にして酢酸エチルを用いて抽出を行い目的物のカルボン酸を定量的に得た。

$[\alpha]_D^{22} = -27.8^\circ$  (c 0.31,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (2H, s, ArH), 7.15–7.28 (12H, m, ArH), 1.82 (6H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.72 (12H, s,  $\text{ArCCH}_3$ ); m. p. = 180–183°C

【0 0 3 2】

実施例3 4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-bis-(hydroxymethyl)-6, 6'-dimethylbiphenyl (11) の製造

【化 16】



10

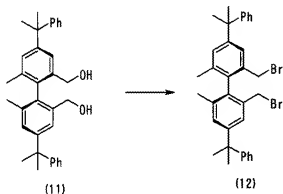
テトラヒドロフラン (30 ml) 還流下、 $\text{LiAlH}_4$  30 mg を用いて (R)-4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-6, 6'-dimethylbiphenyl-2, 2'-dicarboxylic Acid (10) 130 mg を還元した。反応終了後、酢酸エチル、少量の水を加えた後、セライトにて濾過を行い目的物を定量的に得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18–7.29 (12 H, m, ArH), 7.05 (2 H, s, ArH), 4.22 (2 H, d,  $J=11.6$  Hz,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.12 (2 H, d,  $J=11.2$  Hz,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.80 (6 H, s,  $\text{ArCCH}_3$ ), 1.71 (12 H, s,  $\text{ArCCH}_3$ )

【0033】

実施例 4 4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-bis-(bromomethyl)-6, 6'-dimethylbiphenyl (12) の製造

【化17】



30

塩化メチレン 20 ml に 4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-bis-(hydroxymethyl)-6, 6'-dimethylbiphenyl (11) 700 mg を溶解し、0℃にて  $\text{PBr}_3$  540 mg を滴下した。反応溶液を徐々に室温まで昇温した後、更に 1 時間攪拌した。反応終了後、水を加え塩化メチレンで抽出した。乾燥・濃縮後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて生成物を単離した。(収率 82%)

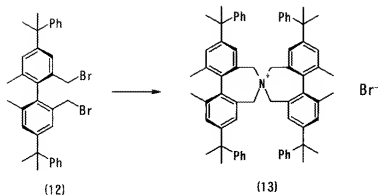
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.19–7.30 (12 H, m, ArH), 7.06 (2 H, s, ArH), 4.13 (2 H, d,  $J=2.8$  Hz,  $\text{ArCH}_2$ ), 1.91 (6 H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.72 (12 H, s,  $\text{ArCCH}_3$ )

【0034】

実施例 5 光学活性 4 級アンモニウム塩化合物 (13) の製造

【化18】

50



10

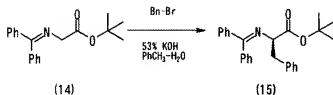
アセトニトリル10mlを溶媒として、2.0Mアンモニアエタノール溶液(1.0ml)とプロモ体4,4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2,2'-bis-(bromomethyl)-6,6'-dimethylbiphenyl (12) 40mgを室温・48時間反応させた。反応終了後、反応溶液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)により目的物を得た。(収率75%)

$[\alpha]_D^{25} = +156.2^\circ$  (c0.31,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04-7.37 (2H, m, ArH), 3.87 (2H, d, J=13.2Hz,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.67 (2H, d, J=13.2Hz,  $\text{ArCH}_2$ ), 2.18 (12H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.68 (24H, s,  $\text{ArCCH}_3$ ); m. p. = 220-222°C

【0035】

参考例1 光学活性4級アンモニウム塩化合物(13)を使用した $\alpha$ -アミノ酸の不斉アルキル化

【化19】



30

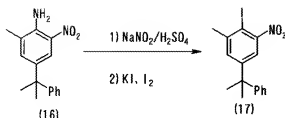
0℃にて、 $\text{PhCH}_3$  (2ml)にBenzhydrylideneaminoacetic acid tert-butyl ester (14) 74mgと式(13)で示される光学活性4級アンモニウム塩2.4mgと $\text{BnBr}$  36ulとを加える。この溶液に、攪拌しながら53% KOH水溶液0.5mlを滴下した。反応溶液を-20℃にて、6時間攪拌した後、水、エーテルを加え抽出した。エーテル層を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン:エーテル=15:1)により精製を行い目的の2-(Benzhydrylideneamino)-3-phenylpropionic acid tert-butyl ester (15) 86mg (収率90%、光学純度97% e.e.)を得た。

【0036】

参考例2 5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -Dimethylbenzyl)-2-iodo-3-methylnitrobenzene (17)の製造

【化20】



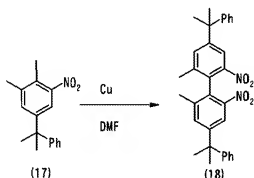


5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -Dimethylbenzyl)-2-iodo-3-methylnitroaniline (特許公開昭61-165353の実施例により合成) 1.81 g の酢酸溶液に0℃にて濃硫酸5ml、次いで亜硝酸ナトリウム697mgを加えた。反応溶液を10℃以下に保ちながら4時間攪拌した後、ヨウ化カリウム3.68g、ヨウ素1.0g水溶液を加え更に室温にて20時間攪拌を行った。反応溶液に亜硫酸ナトリウムを加え反応を終了させ、エーテル溶媒を用いて抽出操作を行った。抽出溶液を減圧濃縮の後、目的物を得た。生成物はカラム精製することなく、次の製造に用いた。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.18-7.32 (7H, m, ArH), 2.50 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 1.67 (24H, s, ArCCH<sub>3</sub>) .

【0037】

参考例3 4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-dimethyl-6, 6'-dinitrobiphenyl (18) の製造  
【化21】



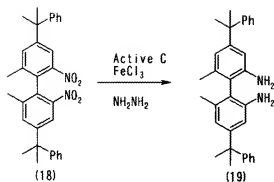
30

アルゴン気流下、DMF 3ml に 5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -Dimethylbenzyl)-2-iodo-3-methylnitrobenzene 380mg を溶解し、銅 0.5g を触媒として加えて160℃で一晩攪拌した。反応終了後、室温まで戻しセライトにて金属銅を除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) により精製し、目的物を得た。(収率60%)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.87 (2H, s, ArH), 7.23-7.34 (12H, m, ArH), 1.90 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>), 1.75 (12H, s, ArCCH<sub>3</sub>) .

【0038】

参考例4 4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-diamino-6, 6'-dimethylbiphenyl (19) の製造  
【化22】



10

4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-dimethyl-6, 6'-dinitrobiphenyl (19) 1.1 g、触媒量の  $\text{FeCl}_3$  /  $6\text{H}_2\text{O}$  (2 mol%)・活性炭 0.5 g をメタノール 10 ml に溶かし還流させた。この溶液にヒドラジン 1 水和物 0.6 ml をゆっくり滴下し、更に 4 時間還流させた。反応終了後、セライトにて濾過を行ったのち減圧濃縮し目的物を定量的に得た。

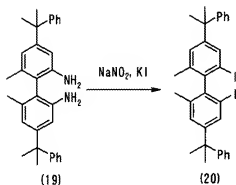
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.46–7.30 (12 H, m, ArH), 6.58 (2 H, s,  $\text{NH}_2$ ), 6.46 (2 H, s,  $\text{NH}_2$ ), 1.91 (6 H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.66 (12 H, s,  $\text{ArCCH}_3$ ).

【0039】

20

参考例 5 4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-diiodo-6, 6'-dimethylbiphenyl (20) の製造

【化 23】



30

0℃にて、4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2, 2'-diamino-6, 6'-dimethylbiphenyl (20) 1.4 g に、6.0 M 硫酸 20 ml を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液を 0℃ に冷やし、亜硝酸ナトリウム 642 mg を加え、続いてヨウ化カリウム 3.05 g を加えた。反応混合物を 80℃ にて 3 時間攪拌を行った。反応終了後、溶液に亜硫酸ナトリウムを加え反応を終了させ、エーテル浴液を用いて抽出操作を行った。乾燥・減圧濃縮の後、目的物を得た。生成物はカラム精製することなく、次の製造工程に用いた。

40

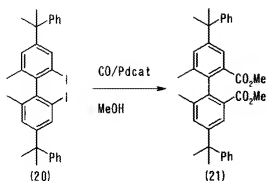
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (2 H, s, ArH), 7.10–7.29 (12 H, m, ArH), 1.94 (6 H, s,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.68 (12 H, s,  $\text{ArCCH}_3$ ).

【0040】

4, 4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-6, 6'-dimethylbiphenyl-2, 2'-dicarboxylic acid dimethyl ester (21) の製造

【化 24】

50



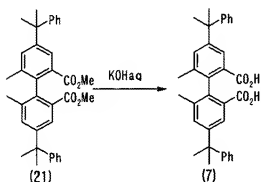
10

Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol %) - dppp (2 mol %) を触媒とし、塩基として *i*Pr<sub>2</sub>NEt 2 ml を使い、メタノール (30 ml) 溶媒中 4,4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-2,2'-diiodo-6,6'-dimethylbiphenyl 1.3 g (0) を一酸化炭素圧 10 気圧にて 80℃、30 時間反応を行った。反応終了後、触媒はセライトを用いて除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン:酢酸エチル = 9:1) 目的物を得た (収率 75%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 (2H, s, ArH), 7.18 - 7.29 (12H, m, ArH), 3.50 (6H, s, ArCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.84 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>), 1.73 (12H, s, ArCCH<sub>3</sub>) .

【0041】

4,4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-6,6'-dimethylbiphenyl-2,2'-dicarboxylic acid (7) の製造  
【化25】



30

4,4'-Bis-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -dimethylbenzyl)-6,6'-dimethylbiphenyl-2,2'-dicarboxylic acid dimethyl ester (0) 800 mg をエタノール 10 ml に溶解し、1.0 N-KOH 水溶液、2 ml を用いて加水分解反応を室温で行った。反応終了後、希塩酸にて液性を酸性にした後、酢酸エチルを用いて抽出を行い目的物を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.73 (2H, s, ArH), 7.15 - 7.28 (12H, m, ArH), 1.82 (6H, s, ArCH<sub>3</sub>), 1.72 (12H, s, ArCCH<sub>3</sub>) .

【0042】

【発明の効果】

本発明によれば、軸不斉を有する光学活性な新規 4 級アンモニウム塩が工業的に有利に得ることができ、当該化合物を用いれば、天然または非天然のいずれを問わず、各種のアミ

50

ノ酸誘導体を立体選択的に合成することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード（参考）

C 0 7 M 7:00

C 0 7 M 7:00

【要約の続き】

【選択図】なし